PLASMAKININOGEN BEIM NEUGEBORENEN

INGEBORG GRÜBL

1971

Aus der Kinderklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Klaus Betke

PLASMAKININOGEN BEIM NEUGEBORENEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ingeborg Grübl

aus

Schrobenhausen

1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Klaus Riegel
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Klaus Betke
Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 20.7.71

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	3
II.	Physiologie und Pathophysiologie des Kallikrein-Kinin-Systems	3
	1. Biochemie	3
	2. Pharmakologie	4
	3. Pathologie	4
	4. Veränderungen in der Schwangerschaft	5
	5. Besonderheiten beim Neugeborenen	5
III.	Methodik	5
	1. Kininogenbestimmung	5
	2. Schwankungsbreite	7
IV.	Untersuchungsmaterial	7
V.	Ergebnisse und statistische Auswertung	8
VI.	Diskussion	12
	1. Plasmakininogen beim Erwachsenen und Neugeborenen	12
	2. Plasmakininogen und Plasmaprotein	13
	3. Veränderungen des Plasmakininogenspiegels nach der Geburt	13
	4. Bedeutung des Kininsystems bei der Kreislaufumstellung des Neugeborenen	14
	5. Besonderheiten der Kininbildung beim Neugeborenen	14
	6. Abhängigkeit der Kininbildung	
	a. vom pH-Wert	16
	b. von der Sauerstoffsättigung des Blutes	16
	7. Beteiligung der Kinine an perinatalen Komplikationen	16
	8. Kinine und Katecholamine	17
VII.	Zusammenfassung	18
VIII.	Literaturverzeichnis	19
IX.	Tabellarischer Anhang	24
X.	Lebenslauf	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546009_0075

PLASMAKININOGEN BEIM NEUGEBORENEN

I. Einleitung

Die Geburt bedeutet für jedes Neugeborene einen mehr oder weniger ausgeprägten Stress. Die Adaptationsstörungen, die sich daraus ergeben können, betreffen vor allem Atmung und cardiovasculäre Funktionen. Es ist bekannt, daß das Kallikrein-Kinin-System bei der Kreislaufregulation eine maßgebliche Rolle spielt. Im besonderen wird in letzter Zeit seine Beteiligung an der Kreislaufumstellung des Neugeborenen diskutiert. Bisher sind in der Literatur nur wenig Untersuchungsergebnisse von Neugeborenen mitgeteilt worden. In Ergänzung hierzu hatte ich die Aufgabe, Normalwerte des Plasma-Kininogens bei Erwachsenen mit dem Kininogengehalt im Nabelschnurplasma zu vergleichen und den Verlauf des Kininogenspiegels nach der Geburt zu verfolgen.

II. Physiologie und Pathophysiologie des Kallikrein-Kinin-Systems

Das Kininogen im menschlichen Plasma gehört zur α_2-Globulinfraktion. Vermutlich wird es in der Leber gebildet (16,44). Es hat ein Molekulargewicht von rd. 50 000. Durch Kallikrein (eine Kininogenase, die ihrerseits aktiviert werden muß) werden daraus im wesentlichen Bradykinin (ein Nonapeptid mit dem Molekulargewicht 1 060) und Kallidin (ein Dekapeptid) freigesetzt. Bradykinin nimmt den größten Anteil ein und wird auch in vitro, z.B. durch Trypsin, aus seiner Vorstufe abgespalten. Nach Margolis (37) und Vogt (31,57) gibt es im menschlichen Plasma noch ein zweites kininbildendes System, das durch Oberflächenkontakt, z.B. durch Glaskontakt, aktiviert wird. Hier läßt sich eine Beziehung zum Blutgerinnungssystem herstellen, da zudem eine Beteiligung des Plasmins an der Kininliberierung beschrieben wurde (19,56).

Die Kinine zählen zu den Gewebshormonen. Physiologischerweise werden sie sehr schnell durch Kininasen inaktiviert. Ihre Hauptwirkungen (Übersicht bei 26) sind:

1) Abfall des mittleren Blutdruckes und Erniedrigung des peripheren Gefäßwiderstandes. Zunahme des Herzminutenvolumens und der Herzfrequenz (6,7,21,25,27,43).
2) Vasodilatation(21,35)
   a) der Haut- und Muskelgefäße: Mehrdurchblutung (21,46)
   b) im Splanchnicusgebiet
   c) der Coronargefäße (46)
   d) der Gehirngefäße (46). Dabei ist der Carotisdruck erniedrigt und der Liquordruck erhöht.
   e) in der Lunge
      Bishop et al. (6,7) fanden beim Menschen erst nach Infusion größerer Bradykinindosen (1µg/kg/min) einen geringen Druckabfall in der Pulmonalarterie und eine Abnahme des Lungengefäßwiderstandes. An der isolierten Hundelunge und beim Lammfoeten erfolgt eine Vasodilatation (9,59). Bei einigen anderen Tierarten wird hingegen ein Ansteigen des Pulmonalarteriendrucks beobachtet (34).
3) Atemstimulierung mit Hyper- und Tachypnoe (27)
4) Bronchokonstriktion (beim Meerschweinchen) (21,46)
5) Erregung der glatten Muskulatur (z.T. auch Erschlaffung) (21,35)
6) Katecholaminfreisetzung (12,24,41,46,51)
7) Erhöhung der Kapillarpermeabilität (21,35)
8) Leukozytenmigration (35)
9) Schmerzerzeugung (21,35)

Von den zahlreichen pathologischen Prozessen, bei denen das Kininsystem eine Rolle spielt, seien folgende genannt:

1) Lokale Entzündungsreaktionen, Ödembildung (21,46)
2) Verschiedene Formen des Schocks (mit starkem Kininogenabfall) (4,16,53,60)
3) Akute Pankreatitis (13,42,53)
4) Subarachnoidale und cerebrale Blutungen; Meningismus (49).

Interessant sind die Veränderungen des Kallikrein-Kinin-Systems während der Schwangerschaft. Der Kininogenspiegel steigt im letzten Drittel der Schwangerschaft signifikant an. Während der Entbindung tritt ein starker Abfall des Plasmakininogens ein (16,44,61). Periti und Gasparri (44) fanden beispielsweise bei Beginn der Wehen einen mittleren Kininogenspiegel von 4,81 $\pm$ 1,30 mg/l Plasma (gemessen als freisetzbares Bradykinin), während er wenige Stunden nach der Entbindung nur noch 3,68 $\pm$ 1,30 mg/l betrug. Unmittelbar nach einer Entbindung durch Sectio war dagegen kein signifikanter Abfall festzustellen (61). Es wird diskutiert, daß das Kininogen durch die Uteruskontraktionen oder durch die stark erhöhte Uterusdurchblutung (44) verbraucht wird. Für letzteres spricht auch das Ansteigen der arteriovenösen Differenz des Kininogens am Ende der Schwangerschaft. Die Kininaseaktivität ist während der Schwangerschaft erhöht (23,59), so daß die geringen Mengen liberierten Kinins am Ort ihrer Freisetzung rasch inaktiviert werden können.

Beim Neugeborenen nimmt man folgende Wirkungen für das Bradykinin an: Dilatation der Lungengefäße, Konstriktion des Ductus Botalli und Konstriktion der Nabelschnurgefäße (10,22,40). Damit können Kinine maßgeblich an der Umstellung vom foetalen zum kindlichen Kreislauf beteiligt sein.

III. Methodik

Das Kininogen im Plasma wird nach einer Abwandlung der Methode von Diniz und Carvalho (16,17) bestimmt. Es wird gemessen als mg freisetzbares Bradykinin pro l Plasma. Die Blutabnahme erfolgt bei Erwachsenen aus der Cubitalvene. Das Nabelvenenblut wird mit Hilfe einer Flügelnadel aus dem plazentaren Teil der durchtrennten Nabelschnur entnommen. Bei den Neugeborenen wird arterielles Blut verwendet. Die Aufarbeitung geschieht unter ausschließlicher Verwendung von Plastikgeräten, um eine Aktivierung des Hageman-Faktors zu vermeiden.

Der Blutprobe wird eine ausreichende Menge kristallinisiertes Heparin (Roche) vorgelegt. Innerhalb einiger Stunden nach Entnahme wird das Blut zentrifugiert und das Plasma abpipettiert. 0,5 oder 1 ml des Plasmas wird mit 15 ml 1/10N Essigsäure angesäuert (pH 3,1). Davon wird 1 ml zur Biuretbestimmung nach Reinhold (45) abgenommen. Der Rest wird 30 min im kochenden Wasserbad erhitzt, um Kininogenasen und Kininasen zu zerstören. Anschließend wird mit 3 ml 0,3 M Trispuffer und 0,6 ml 2N NaOH auf pH 7,8 eingestellt. Zur Freisetzung des Kinins aus dem Kininogen gibt man 1 mg in Aqua bidest. gelöstes Trypsin (chymotrypsinfrei) dazu und inkubiert 25 min im Wasserbad bei 37°C. Das Trypsin wird dann mit 3 500 E Trasylol (R) +) (polyvalenter Kallikrein-Trypsin-Inhibitor) inhibiert (47,53,54). Nach Messung des Volumens wird der Ansatz am isolierten virginellen Rattenuterus auf den aus dem Kininogen freigesetzten Kiningehalt getestet (8,35). Als Vergleichsstandard dient synthetisches Bradykinin (BR 640, Sandoz). Die Proben können ohne Kininverlust mehrere Wochen eingefroren werden. Der Vorzug dieser modifizierten Methode liegt in der relativen Schnelligkeit und Einfachheit, mit der sie durchzuführen ist.

Zur biologischen Testung des Kinins wird der Rattenuterus in einem von Jalon-Lösung durchspülten Bad mit einem Inhalt von 10 ml und einer Temperatur von 37°C eingespannt. Da sich die Uteri manchmal sehr ungleichmäßig kontrahieren, ist es vorteilhaft, den Ratten am Tag zuvor Stilböstrol zu injizieren (8,21). Damit erreicht man gleichmäßigere Kontraktionen. Die Empfindlichkeit läßt sich jedoch nicht steigern. Die Ausschläge des mit dem Uterus verbundenen Schreibhebels werden an der Rußtrommel aufgezeichnet. In Abständen von drei oder vier Minuten werden die Testlösungen gespritzt. Gewertet wird der zweite Umkehrpunkt, da dieser zuverlässiger und weniger volumenabhängig als der erste ist. Abb. 1 zeigt die Testung eines Ansatzes mit 1 ml eines Erwachsenenplasmas.

+) Für die Bereitstellung danke ich der Fa. Bayer, Leverkusen

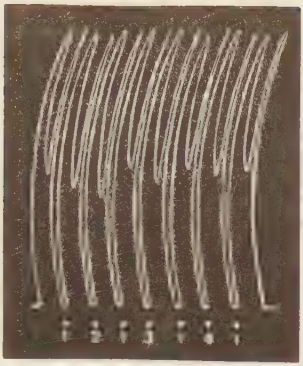


Abb. 1

1: 0,3 ml eines Ansatzes mit normalem menschlichen Plasma
2: 0,08 µg Bradykinin
3: 0,09 µg Bradykinin
4: 0,1 µg Bradykinin

Die Streubreite dieser biologischen Methode ist relativ groß. Bei der Testung von zehn Ansätzen aus einem Mischplasma von zehn gesunden männlichen Erwachsenen ergaben sich für das Kininogen folgende Werte, gemessen in mg freisetzbares Kinin pro l Plasma:
7,0; 6,4; 7,1; 7,9; 6,8; 8,9; 6,4; 9,8; 9,6; 9,7; mg/l
Die Schwankungsbreite betrug rd. ± 20%.
Bei Doppelbestimmungen von Ansätzen mit 0,5 und 1 ml Nabelvenenplasma lieferten die ersteren etwas niedrigere Werte (in mg/l):

1	2,88	3,26	3,37	1,92	3,84	4,2	5,9	4,8	2,34
0,5 ml	2,2	2,88	2,4	2,24	3,37	4,28	5,92	4,5	2,58
	4,6	5,78	5,12	3,9		M = 3,46			
	5,14	5,8	3,88	3,82		M = 3,27			

Der Unterschied der Mittelwerte (M) lag jedoch im Bereich der Streubreite und war damit nicht signifikant.
Deshalb ist es möglich, geringere Plasmavolumina einzusetzen - vorteilhafterweise unter Reduktion des ganzen Ansatzes -, wenn, wie beim Neugeborenen, nur wenig Blut abgenommen werden kann.

IV. Untersuchungsmaterial

Der Kininogenspiegel im Plasma folgender Gruppen wurde verglichen:

1) Plasma von 50 erwachsenen Probanden (28 männlich, 22 weiblich). Mit Ausnahme von fünf gesunden Personen waren die Probanden stationäre Patienten einer chirurgischen Klinnik. Ausgenommen wurden Patienten im oder nach Schock; sonst erfolgte keine Berücksichtigung der Diagnose.

Dazu wurde Mischplasma von zehn gesunden Probanden untersucht.

2) Nabelvenenplasma von 32 Neugeborenen (18 männlich, 14 weiblich).
3) Plasma von 3 Neugeborenen (einer männlich, zwei weiblich), bei denen der Verlauf des Kininogenspiegels in den ersten Lebenstagen verfolgt wurde.

V. Ergebnisse

1) Die Kininogenwerte im Plasma der Erwachsenen sind in Tabelle 1 (s. Anhang) aufgeführt. Für 50 Plasmen betrug der Mittelwert ± Standardabweichung (s) 6,75 ± 2,74 (ausgedrückt jeweils in mg freisetzbares Kinin pro l Plasma). Der Plasmaproteingehalt war im Mittel 72,77 ± 9,44 g/l. Bei den männlichen Probanden bestimmte ich im Mittel 6,42 ± 2,97 mg freisetzbares Kinin/l Plasma, bei den weiblichen 7,17 ± 2,4 mg/l (s. Abb. 2a). Der Mittelwert des Mischplasmas von zehn gesunden Probanden betrug 7,96 ± 1,41 mg/l.
2) Die Kininogenwerte der Nabelvenen-Blutproben sind, zusammen mit den wichtigsten klinischen Daten der Kinder, in Tabelle 2 (s. Anhang) aufgeführt. Als Mittelwert ergab sich für alle ein Plasmakininogen von 3,83 ± 1,17 mg/l, für die Knaben gesondert 3,94 ± 1,21, für die Mädchen 3,68 ± 1,16 mg/l (s. Abb. 2b). Der mittlere Plasmaproteingehalt betrug 58,75 ± 8,49 g/l. Der Zusammenhang zwischen den Kininogenwerten und dem Proteingehalt des Plasmas ist in Abb. 3 dargestellt.
3) Bei den drei Neugeborenen sind in Tabelle 3 (s. Anhang) Einzelwerte bis etwa 100 Stunden p.p. in Verbindung mit einigen klinischen Parametern angegeben (s. auch Abb. 2c). Genauere Daten zur Geburt sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die Zahl der Kinder, denen Blut abgenommen werden konnte, ist zu einer statistischen Auswertung zu gering; die Ergebnisse können jedoch als Orientierung dienen.
4) Die Berechnung des "Student t" ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Kininogenwerten im Erwachsenen- und denen im Nabelschnurplasma ($p < 0{,}0005$).

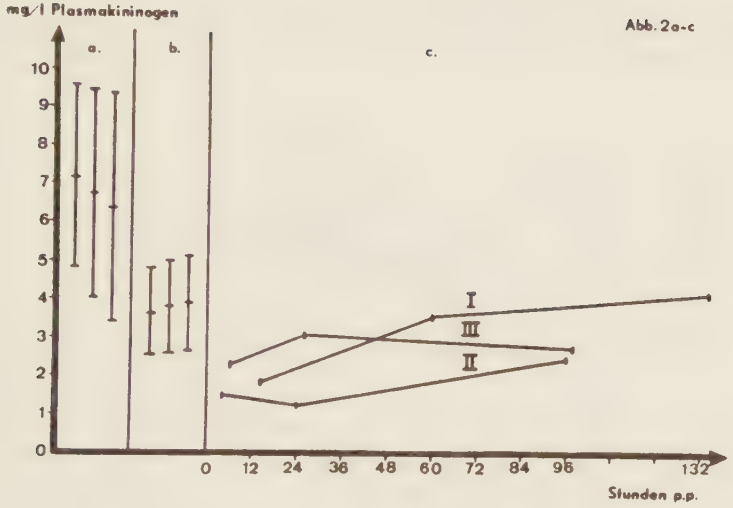


Abb. 2a

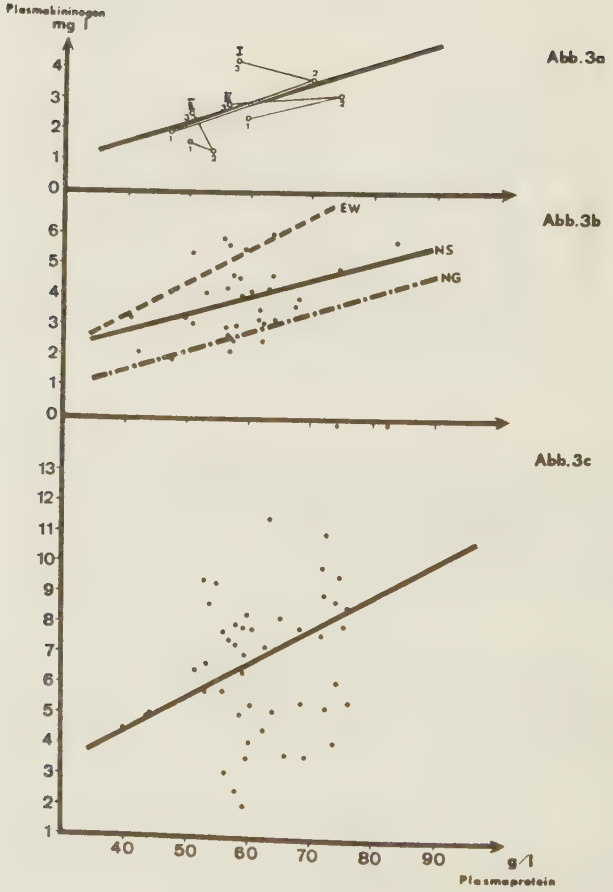
Kininogenspiegel im Erwachsenenplasma
Mittelwert und Standardabweichung
links: weiblich
Mitte: männlich und weiblich
rechts: männlich

Abb. 2b

Kininogenspiegel im Nabelvenenplasma
Mittelwert und Standardabweichung
links: weiblich
Mitte: männlich und weiblich
rechts: männlich

Abb. 2c

Verlauf des Plasmakininogens bei drei Neugeborenen
(I, II, III; s. Tab. 3)
Altersangabe in Stunden


Plasmakininogen
mg
Abb.3a
EW
NS
NG
Abb.3b
Abb.3c
g/l
Plasmaprotein

zu Abb. 3

Plasmakininogen (y) in Abhängigkeit vom Plasmaproteingehalt (x). Die Regressionsgeraden geben die Korrelation an.

3a: Neugeborene

Steigung der Regressionsgeraden $Y = 0{,}063x - 1{,}049$
Korrelationskoeffizient $r = 0{,}595$
r unterscheidet sich von Null in: $2\alpha < 0{,}1$

3b: Nabelschnüre

$Y = 0{,}57x + 0{,}468$
$r = 0{,}413$
$2\alpha < 0{,}05$
Zum Vergleich sind hier alle drei Regressionsgeraden eingezeichnet.

3c: Erwachsene

$Y = 0{,}11x - 1{,}17$
$r = 0{,}3867$
$2\alpha < 0{,}01$

Zwischen den Patientenwerten und den Werten des Mischplasmas von zehn gesunden Erwachsenen bestand keine signifikante Differenz. Ebensowenig war zwischen männlichen und weiblichen Individuen ein signifikanter Unterschied festzustellen.

5) Bei der Berechnung der Abhängigkeit des Plasmakininogenspiegels vom Plasmaprotein erhielt ich folgende Ergebnisse für die Korrelationskoeffizienten (r):

Erwachsene: $r = 0{,}3867$
Nabelschnüre: $r = 0{,}4132$
Säuglinge: $r = 0{,}5954$

Bei der Prüfung der Signifikanz dieser Werte gegen Null ergab sich für die Erwachsenen $2\alpha < 0{,}01$, für die Nabelschnüre $2\alpha < 0{,}05$. Bei den Neugeborenen war 2α nur $< 0{,}1$ und damit nicht signifikant. Letzteres dürfte durch die geringe Zahl der Freiheitsgrade mitbedingt sein.
Diese Ergebnisse der Signifikanzberechnung deuten auf einen gewissen Zusammenhang zwischen Plasmaprotein und Plasmakininogen hin. Der Verlauf der Regressionsgeraden (s. Abb. 3) läßt jedoch darauf schließen, daß noch andere wesentliche Faktoren die Höhe des Plasmakininogenspiegels mitbestimmen.

VI. Diskussion

Meine Ergebnisse stimmen mit der in der Literatur beschriebenen Erniedrigung der Kininogenwerte von Neugeborenen gegenüber denen von Erwachsenen überein (40,44). Der im Vergleich zum Erwachsenenblut um ein Vielfaches erhöhte Bradykininspiegel des Nabelschnurblutes (40) kann als Bestätigung dafür gelten, daß bei niedrigem Kininogenspiegel viel, und bei höherem wenig freies Kinin im Blut vorhanden ist (vgl. auch 2).
Nach Melmon et al. (40) besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der Kininkonzentration in Nabelvene, Nabelarterie und Placentarvenen. Es dürfte deshalb ohne größere Bedeutung sein, ob man Nabelvenen- oder Nabelarterienblut verwendet. Dagegen liegen die mütterlichen Werte für

das Kininogen auch während der Entbindung signifikant höher als die des Neugeborenen. Das Kininogen der Mutter ist trotz des Abfalls während der Entbindung noch höher als bei nichtschwangeren Frauen (44).

Habermann (28) vertritt die Ansicht, daß ein Kininogenabfall nicht mit einer Kininliberierung einhergeht, sondern mit einem Absinken des Plasmaproteinspiegels korreliert. Er hat diese Beobachtung im Tierexperiment (28,55) bei einigen Schockformen gemacht. Zur Beantwortung der Frage, ob diese Feststellung allgemeine Gültigkeit hat und sich auch auf den Menschen übertragen läßt, habe ich die Abhängigkeit des Plasmakininogenspiegels vom Plasmaprotein durch Berechnung der Korrelationskoeffizienten und ihrer Signifikanz gegen Null geprüft. Der tatsächliche Sachverhalt läßt sich am besten aus dem Verlauf der Regressionsgeraden ersehen(s. Abb. 3). Diese zeigen zwar eine gewisse Abhängigkeit des Kininogens vom Protein, befinden sich jedoch bei jedem Kollektiv auf einem anderen Niveau. Das heißt, bei gleichem Eiweißgehalt läßt sich für jede der untersuchten Gruppen ein anderer Kininogenwert ablesen. Die Diskrepanz wird besonders deutlich bei den Säuglingen, bei denen jeweils der erste und dritte Wert trotz des relativ stark gestiegenen Kininogens etwa die gleiche Proteinkonzentration aufweist. Damit dürfte feststehen, daß die niedrigen Plasmakininogenwerte beim Neugeborenen nicht lediglich eine Funktion der geringeren Plasmaproteinkonzentration sind.

Bei den von mir untersuchten Säuglingen war das Plasmakininogen einige Stunden nach der Geburt durchweg niedrig. Es erreichte den mittleren Spiegel des Nabelvenenplasmas etwa am zweiten bis vierten Tag wieder. Die Verlaufswerte der drei Neugeborenen wiesen im Ganzen eine ansteigende Tendenz auf. Periti et al. (44) fanden für Neugeborene im Alter von 1-5 Tagen einen Kininogenwert von 1,78 $\pm$ 0,7 mg/l

und im Nabelschnurplasma einen Mittelwert von 2,33 ± 0,9 mg/l. Sie befinden sich damit etwa im gleichen Bereich wie Melmon et al. (40) mit einem mittleren Wert von 1,75 ± 0,19 mg/l Plasma. Im Vergleich dazu liegt der von mir im Nabelschnurplasma gefundene Kininogenwert mit 3,83 ± 1,17 mg/l etwas höher. Das könnte jedoch durch die Methode bedingt sein, da meine Plasmakininogenwerte bei den Erwachsenen ebenfalls höher sind.

Das erhöhte Kinin beim Neugeborenen hat besondere Aufgaben zu erfüllen. Es scheint von großer Bedeutung für die Kreislaufumstellung zu sein. Untersuchungen an reifen foetalen Lämmern ergaben bei Bradykininzufuhr eine deutliche pulmonale Vasodilatation. Die Reaktion war sehr empfindlich. Der unreife Foet hat nur eine geringe Fähigkeit zur Kininbildung (9,10). Bradykinin bewirkt darüber hinaus in vitro im Beisein von Sauerstoff eine Kontraktion des Ductus arteriosus Botalli beim Lamm, Kalb und Meerschweinchen (22,33,40).
Die Nabelschnurgefäße beim Menschen werden durch Bradykinin kontrahiert. Dies geschieht unabhängig von α- oder β-Rezeptoren (22). Bei der Kontraktion der Nabelschnurgefäße erscheint interessant, daß die Kininrezeptoren von den O_2-Rezeptoren nicht unterschieden werden können (40). Neben der Abhängigkeit der Kontraktion vom Sauerstoff-Partialdruck (P_{O_2}) wird eine unbekannte kontrahierende Substanz in den Gefäßen selbst oder eine mechanische Gefäßveränderung in Erwägung gezogen (14,32). Im Hinblick auf die konstringierende Wirkung des Bradykinins am Ductus Botalli wäre die Verfolgung eines zeitlichen Zusammenhangs zwischen Kininogenspiegel und Verschluß des Ductus oder sein Verhalten bei angeborenem offenem Ductus von Interesse. Dies muß jedoch aufwendigeren Experimenten vorbehalten bleiben.

Die Ursachen einer erhöhten Kininbildung beim Neugeborenen sind komplexer Natur. Sie beruhen auf den besonderen Verhältnissen, die in der Neugeborenenperiode anzutreffen sind.

Eine wichtige Rolle spielen die Granulozyten, die bei der Geburt stark erhöht sind. Ihr zahlenmäßiges Maximum erreichen sie 6-12 Stunden nach der Geburt. Die neutrophilen Granulozyten können 12 Stunden p.p. in einer Zahl von über 15 000 (beim Erwachsenen nur rd. 4 000) pro mml vorhanden sein. In der ersten Lebenswoche besteht eine Neutrophilie mit Monozytose, anschließend eine Lymphozytose. Die Granulozyten, nicht aber die Lymphozyten, besitzen die Fähigkeit zur Kininbildung (38).

Die Kininliberierung geschieht vermutlich über eine Aktivierung des Plasma-Kallikreins (39). Diese Eigenschaft der Granulozyten ist abhängig vom Sauerstoff-Partialdruck. Eine maximale Kininfreisetzung findet bei einem P_{O_2} von 50-80 mm Hg, wie man ihn beim Neugeborenen findet, statt. Bei einem P_{O_2} von 15-35 mm Hg, der dem des Foeten entspricht (52), ist keine Kininbildung zu beobachten. Nach Melmon et al. (38,39) wird die Kininbildung der Granulozyten durch Glucocorticoide völlig inhibiert. Andere Autoren konnten dies jedoch nicht bestätigen (20).

Von Bedeutung für die Kininliberierung ist auch der Temperaturabfall bei der Geburt. Bei einer Abkühlung um 10°C, die z.B. die Nabelschnur nach der Geburt erfährt, tritt durch Kallikreinaktivierung ein deutlicher Kininogenabfall und Kininanstieg auf. Schon eine Temperaturverminderung um 1°C genügt, um eine signifikante Änderung zu bewirken (40). Kälte aktiviert die Kininogenase und hemmt die Kininase. Der Kininogenspiegel verhält sich bei 37°C am stabilsten (2).

Eine Besonderheit des Nabelschnurblutes ist, daß es zwar Plasmakallikrein und den Hageman-Faktor enthält, daß aber trotzdem keine nennenswerte Kininliberierung durch Oberflächenkontakt stattfindet (9,40).

Beim Neugeborenen ist die Kininaseaktivität vermindert. Melmon et al. (40) stellten eine Herabsetzung der Kininaseaktivität der Granulozyten bis zu drei Tagen nach der Geburt fest. Erdös et al. (23) beschrieben ebenfalls eine verminderte Plasmakininaseaktivität. Somit ist beim Neugeborenen nicht nur eine gesteigerte Kininbildung, sondern auch ein verlangsamter Kininabbau zu beobachten.

Die Abhängigkeit des Kininspiegels von physikalisch-chemischen Faktoren des Blutes ist für das Neugeborene von besonderer Bedeutung. So verzögert ein erniedrigter pH-Wert den Kininabbau durch Inhibierung der Kininasen, während die Kininbildung nicht beeinträchtigt ist (18). Das pH-Optimum für die Kininbildung durch Granulozyten beträgt 7,0 - 7,4 (38,39). Bei einer Acidose ist daher ein erhöhter Kininspiegel zu erwarten.

Hypoxie bewirkt einen Kininogenabfall. Dasselbe tritt nach temporärer Ischämie vor allem im venösen Blut ein. Vermutlich wird das Kininogen zur Gefäßerweiterung verbraucht (48). Dazu paßt die Beobachtung, daß Bradykinin beim Lamm nach Lungenkollaps, Hypoxämie, Hyperkapnie und Acidämie sowie nach hohem Gefäßwiderstand eine stärkere Vasodilatation bewirkt, wohl durch Bildung körpereigenen Kinins. Die Ischämie der nicht ventilierten Lunge könnte demnach mit einer reaktiven, durch Kinine hervorgerufenen Hyperämie beantwortet werden (10). Jedoch scheint nicht die mechanische Expansion der Lunge beim ersten Atemzug die Kininfreisetzung zu bewirken, sondern der ansteigende P_{O_2} (30).

Eine Behandlung des Atemnotsyndroms Neugeborener mit Bradykinin als vasodilatierender Substanz führte zu keinem eindeutigen Erfolg (50). Das war nach meiner Meinung auch nicht zu erwarten, da die Störungen bei diesem Syndrom erstens zu weitgehend sind, um sich durch eine Dilatation der Lungengefäße beheben zu lassen; zweitens ist nicht geprüft worden, ob der Kininspiegel tatsächlich zu niedrig, und nicht etwa ähnlich hoch wie bei der Asphyxie ist.
Bei Asphyxie ist ein hoher Kininspiegel zu erwarten, da das pH erniedrigt ist. Ludwig (36) wertet die Asphyxie als Schock. Er nimmt ebenfalls eine Erhöhung des Plasmakinins an, die er vor allem als Folge der durch Hypoxie gesteigerten Fibrinolyse ansieht. Die Kininbildung erfolgt dabei durch Plasmin (19,56). Therapeutisch läßt sich die Asphyxie daher möglicherweise mit dem Kallikrein-Trypsin-Inhibitor Trasylol(R)

der zugleich die Hyperfibrinolyse hemmt (54), beeinflussen.
Die von mir bei asphyktischen Kindern gefundenen Plasmakininogenwerte können als Bestätigung für die oben genannte (36) Erhöhung des Kininspiegels bei Asphyxie gelten. Sie waren bei Kind II, das (nach Sectio) eine Asphyxie mit Acidose hatte und einen Tag lang künstlich beatmet wurde, besonders niedrig; der Cortisolwert war zuerst stark erhöht (s. Tab.3). Ebenfalls erniedrigt war der 14^{h}-Kininogenwert von Kind I, das anfangs asphyktisch war und 60 Minuten beatmet wurde. Kind III, dessen Geburt normal verlief, hatte dagegen 6 Stunden p.p. einen relativ hohen Kininogenspiegel. Zwei Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 2 000 g zeigten einen Plasmakininogenspiegel von 1,84 und 2,08 mg/l. Sie lagen damit ebenfalls in einem sehr niederen Bereich. Die Ursachen dürften ähnliche sein wie bei den Kindern I und II, oder aber auf einer verminderten Synthese infolge Unreife beruhen (44).

Hier taucht die Frage auf, ob bei derartigen pathologischen Zuständen - und auch bei einem normalen Geburtsverlauf - ein Zusammenhang mit den Katecholaminen besteht; denn das Kind befindet sich in diesen Fällen sicher in einem Schock- bzw. Stresszustand. Tatsächlich sind - parallel zu dem erhöhten Kinin- bzw. erniedrigten Kininogenspiegel - die Katecholamine im Plasma Neugeborener, und noch weit mehr in dem von Frühgeborenen und Kindern mit Atemnotsyndrom, gegenüber den Erwachsenenwerten erhöht (11). Die Fehlerbreite der Katecholaminbestimmungsmethode ist allerdings sehr groß, so daß die Angaben mit Vorbehalt betrachtet werden müssen.
Den Kininen wird die Fähigkeit der Katecholaminfreisetzung zugeschrieben (12,24,46,51). Diese Eigenschaft ist möglicherweise eine der Ursachen für die Erhöhung der Katecholamine im Plasma Neugeborener. Ein erhöhter Adrenalinspiegel nun könnte eine Aktivierung von Proteasen bewirken (46) und zusätzlich das pH zur saueren Seite hin verschieben (18).

Dadurch wiederum stiege das freie Kinin an. Durch überschießende Reaktionen entstünde eine Art "circulus vitiosus". Diese Vorstellung von einer Wechselbeziehung zwischen Kininen und Katecholaminen ist freilich hypothetisch, sie könnte aber eine Erklärung für manche Schwierigkeiten in der Neugeborenenperiode sein.

VII. Zusammenfassung

1) Bei der Bestimmung des Kininogenspiegels im Plasma von 50 Erwachsenen (M: 6,75 $\pm$ 2,74 mg freigesetztes Kinin pro 1 Plasma), im Nabelvenenplasma von 32 Neugeborenen (M: 3,83 $\pm$ 1,17) und bei drei Neugeborenen im Verlauf der ersten Lebenstage ergab sich eine signifikante Erniedrigung des Neugeborenenkininogens gegenüber den Erwachsenenwerten ($p < 0{,}0005$).
   Das Kininogen der Säuglinge war am ersten Tag niedriger als das im Nabelvenenblut gefundene. Es stieg etwa ab dem zweiten Tag auf die Höhe der Nabelschnurwerte an. Wegen der geringen Anzahl wurden die Ergebnisse nicht statistisch ausgewertet.
2) Bei zwei asphyktischen Kindern und bei zwei Frühgeborenen wurden besonders niedrige Kininogenwerte beobachtet.
3) Das Kininogen im Erwachsenen- und Nabelvenenplasma zeigte eine gewisse Abhängigkeit vom Plasmaprotein. Die Regressionsgeraden verliefen jedoch in verschiedener Höhe. Der erniedrigte Kininogenspiegel beim Neugeborenen läßt sich daher nicht durch den geringeren Plasmaproteingehalt erklären.

Ich bedanke mich bei Fräulein Dr. R. Vogel und Herrn Dr. P. Zach für ihre Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.
Herrn Prof. Dr. Dr. E. Werle danke ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.
Für die Überlassung der Nabelschnurblut-Proben bedanke ich mich bei der II. Frauenklinik München (Direktor: Prof. Dr. R. Fikentscher).

VIII. Literaturverzeichnis

1. Armstrong, D.,C.A.Keele, and J.W. Stewart 1960. Observations on the formation of kinins in human plasma collected during labour. J.Physiol. (Lond.), 150, 20
2. Armstrong,D., G.L. Mills, and F. Sicuteri 1966. Physiological influence on the liberation of human plasma kinin at low temperatures, in: E.G. Erdös, N. Back and F. Sicuteri (Ed.): Hypotensive Peptides, S.139, Springer, Berlin-Heidelberg-New York
3. Armstrong, D., J.W. Stewart 1960. Spontaneous plasma-kinin formation in human plasma collected during labour.
   Nature 188, 1193
4. Back, N., H. Wilkens, A.E. Munson, and R. Steger 1965. Trasylol in experimental shock states, in: Neue Aspekte der Trasyloltherapie, S.171, Schattauer, Stuttgart
5. Biermann, H.R., K.H. Kelly, F.L. Cordes, N.L. Petrakis, H. Kass, and E.L. Shpil 1952. The influence of respiratory movements upon the circulating leukocytes. Blood, 7, 533
6. Bishop, J.M., P. Harris, and N. Segel 1963. The effect of synthetic bradykinin on the pulmonary and systematic circulation in man. J.Physiol. (Lond.) 165, 37P
7. Bishop, J.M., P. Harris, and N. Segel 1965. The circulatory effects of bradykinin in normal subjects and patients with chronic bronchitis. Brit.J.Pharmacol., 25, 456
8. Brocklehurst, W.E., and G.E. Mawer 1966. The purification of a kinonogen from human plasma. Brit.J. Pharmac.Chemother. 27, 256
9. Campbell, A.G.M., G.S. Dawes, A.P. Fishman, and A.J. Hyman 1966. Bradykinin and pulmonary blood flow in the foetal lung. J.Physiol. (Lond.), 184, 80P
10. Campbell, A.G.M., G.S. Dawes, A.P. Fishman, A.J. Hyman, and A.M. Perks 1968. The release of a bradykinin-like pulmonary vasodilator substance in foetal and new-born lambs. J.Physiol. (Lond.), 195, 83

11. Cheek, D.B., M. Malinek, and J.M. Fraillon 1963. Plasma adrenaline and noradrenaline in the neonatal period, and infants with respiratory distress syndrome and placental insufficiency. Pediatrics, 31, 374
12. Collier, H.O., G.W.L. James, and P.J. Piper 1965. Intensification by adrenalectomy or by ß-adrenergic blockade of the bronchoconstrictor action of bradykinin in the guinea-pig. J.Physiol. (Lond.), 180, 13 P
13. Creutzfeld, W. 1968. Kininfreisetzung bei Pankreatitis, in: Neue Aspekte der Trasyloltherapie, S.96, Schattauer, Stuttgart
14. Davignon, J., R.R. Lorenz, and J.T. Shepherd 1965. Response of human umbilical artery to changes in transmural pressure. Amer.J.Physiol., 209, 51
15. Dawes, G.S. 1962. The umbilical circulation. Am.J.Obstet.Gynecol., 84, 1634
16. Diniz, C.R., and J.F. Carvalho 1963. A micromethod for determination of bradykininogen under several conditions. Ann.N.Y.Acad.Sci., 104, 77
17. Diniz, C.R., J.F. Carvalho, J. Ryan, and M. Rocha e Silva 1961. A micromethod for determination of bradykininogen in blood plasma. Nature, 192, 1194
18. Edery, H., and G.P. Lewis 1962. Effect of pH on the formation and inactivation of plasmakinins in blood. J.Physiol. (Lond.), 160, 20 P
19. Eisen, V. 1964. Fibrinolysis and formation of biologically active polypeptides. Brit.med.Bull., 20, 205
20. Eisen, V., L. Greenbaum, and G.P. Lewis 1968. Kinins and antiinflammatory steroids. Brit.J.Pharmac., 34, 169
21. Elliot, D.F., E.W. Horton, and G.P. Lewis 1960. Actions of pure bradykinin. J.Physiol. (Lond.), 153, 473
22. Eltherington, L., T. Hughes, J. Stoff, and K. Melmon 1967. Interaction of oxygen and bradykinin on contraction of umbilical cord vessels in humans. Fed.Proc., 26, 465
23. Erdös, E.G., I.M. Wohler, M.J. Levine, and M.P.Westermann 1963. Carboxypeptidase in blood and other fluids. Fed. Proc., 22, 425

24. Feldberg, W., and G.P. Lewis 1965. Further studies on the effects of peptides on the suprarenal medulla of cats. J.Physiol. (Lond.), 178, 239
25. de Freitas, F.M., E.Z. Faraco, and D.F. de Azevedo 1964. General circulatory alterations induced by intravenous infusion of synthetic bradykinin in man. Circulation, 29, 66
26. Frey, E.K., H. Kraut und E. Werle 1968. Das Kallikrein-Kinin-System und seine Inhibitoren. Enke, Stuttgart.
27. Gersmeyer, E.F., H. Spitzbarth 1961. Über Kreislaufwirkungen von synthetischem Bradykinin beim Menschen und beim wachen Hund. Klin.Wschr., 39, 1227
28. Habermann, E. 1968. Probleme der Pathophysiologie des Kininsystems, in: Neue Aspekte der Trasyloltherapie 3, S.37, Schattauer, Stuttgart
29. Habermann, E. 1965. Mechanismus der Kininbildung, in: Neue Aspekte der Trasyloltherapie, S.127, Schattauer, Stuttgart
30. Heymann, M.A., auf der 37. Jahresversammlung der Amer. Acad. of Pediatrics (San Francisco)
31. John, G. und W. Vogt 1965. Kininbildung in frischem und glasaktiviertem menschlichem Plasma. Arch.Exp.Path.Pharm., 251, 186
32. Karim, S.M.M. 1966. A smooth muscle contracting substance in extracts of human umbilical cord. Nature, 211, 425
33. Kovalčik, V. 1963. The response of the isolated ductus arteriosus to oxygen and anoxia. J.Physiol. (Lond.), 169, 185
34. Konzett, H. und G. Bauer 1966. The action of hypotensive polypeptides on the arterial pressure, in: Hypotensive Peptides, S.375, Springer, Berlin-Heidelberg-New York
35. Lewis, G.P. 1961. Bradykinin. Nature, 192, 596
36. Ludwig, H. 1965. Perinatale Hirnblutungen bei Hypoxie und ihre Unterdrückung, in: Neue Aspekte der Trasyloltherapie, S.76, Schattauer, Stuttgart
37. Margolis, J. 1960. The mode of action of Hageman-Factor in the release of plasma kinin. J.Physiol. (Lond.), 151, 238

38. Melmon, K.L., and M.J. Cline 1967. Interaction of plasma kinins and granulocytes. Nature, 213, 90
39. Melmon, K.L., M.J. Cline 1968. The interaction of leucocytes and the kinin system. Biochem.Pharmac., Suppl., 271
40. Melmon, K.L., M.J. Cline, T. Hughes, and A.S. Nies 1968. Kinins: possible mediators of neonatal circulatory changes in man. J.Clin.Invest., 47, 1295
41. Montgomery, E.H., and D.C. Kroeger 1967. Bradykinin relaxation of duodenum. Fed.Proc., 26, 465
42. Nugent, F.W., W.A. Atendido, M.B. Bulan, and MacDonald 1966. Kininase activity in experimental pancreatitis. Nature, 211, 207
43. Page, I.H., and F. Olmstedt 1961. Hemodynamic effects of angiotensin norepinephrine and bradykinin continously measured in unanaesthized dogs. Amer.J.Physiol., 201, 92
44. Periti, P., and F. Gasparri 1963. Bradykininogen in the blood of women during pregnancy, labour, and puerperium, in: Hypotensive Peptides, S.536. Springer, Berlin-Heidelberg-New York
45. Reinhold, J.G. 1953. Standard Methods of Clin.Chemistry, 1, 88
46. Rocha e Silva, M. 1963. The physiological significance of bradykinin. Ann. N.Y.Acad.Sci., 104, 190
47. Schachter, M. 1969. Kallikreins and kinins. Physiol. Rev., 49, No.3
48. Scharnagel, K. und K. Greeff 1966. Änderung des Kininogengehalts bei Hypoxie und lokaler Ischämie. Arch.exp. Path.Pharmak., 235, 81
49. Sicuteri, F., G. Franchi, P.L. del Bianco, and M. Fanciullacci 1966. Some physiological and pathological roles of kininogen and kinins, in: Hypotensive Peptides, S.522. Springer, Berlin-Heidelberg-New York
50. Sweet, A.Y. 1969. The effect of bradykinin on the course of respiratory distress syndrome. Biol.Neonat., 14, 8

51. Stewart, J.M., J. Roblero, and J.W. Ryan 1969. Response of the circulatory system to bradykinin and related peptides. Pharmacol.Res.Comm., 1, 199
52. Towell, M.E. 1966. The influence of labor on the fetus and the newborn. Pediat.Clin.North.Am., 13, 575
53. Trautschold, I., H. Fritz, and E. Werle 1963. Kininogenases, kininases, and their inhibitors, in: Hypotensive Peptides, S.221, Springer, Berlin-Heidelberg-New York
54. Trautschold, I., E. Werle, and G. Zickgraf-Rüdel 1967. Trasylol. Biochem.Pharmacol., 16, 59
55. Urbanitz, D., and E. Habermann 1969. In vivo investigations on the role of the kinin system in tissue injury and shock syndromes. Pharmacol.Res.Comm., 1, 201
56. Vogt, W. 1964. Kinin formation by plasmin, an indirect process mediated by activation of kallikrein. J.Physiol. (Lond.), 170, 153
57. Vogt, W. 1965. Ein komplettes zweites kininbildendes System im menschlichen Plasma. Arch.Exp.Path.Pharm., 251, 186
58. Waaler, B.A. 1961. The effect of bradykinin in an isolated perfused dog lung preparation. J.Physiol. (Lond.), 157, 475
59. Werle, E. 1960. Kallikrein, kallidin and related substances, in: Polypeptides, which affect smooth muscles and blood vessels, S.199, Pergamon Press, Oxford-London-New York-Paris
60. Werle, E. 1965. Kininogenspiegel im menschlichen Serum nach Verkehrsunfällen, in: Neue Aspekte der Trasylol-therapie. Schattauer, Stuttgart
61. Wiegershausen, B., G. Hennighausen, and B. Klausch 1969. The level of kininogen in man and animal during gestation. Pharmacol.Res.Comm., 1, 208

IX. Tabellarischer Anhang

Tabelle 1

Kininogenspiegel (gemessen in mg freisetzbarem Bradykinin pro 1 Plasma) und Proteingehalt im Plasma von Erwachsenen. Männer und Frauen sind getrennt aufgeführt.

	Kininogen mg/l	Plasmaprotein g/l		Kininogen mg/l	Plasmaprotein g/l
männlich	7,13	72,8	weiblich	2,43	68,0
	2,34			8,9	82,2
	3,02	66,2		7,19	67,9
	5,18	82,5		5,37	86,3
	4,95	54,2		5,69	65,9
	9,42	84,5		4,48	49,6
	3,51	69,9		7,8	78,5
	1,98	69,2		5,27	70,2
	5,08	74,0		7,74	69,1
	3,58	79,4		4,45	72,4
	7,89	85,3		5,36	78,8
	9,75	82,0		7,75	70,7
	3,69	76,2		14,45	84,1
	8,65	84,1		7,36	66,8
	8,58	63,7		8,17	69,8
	6,64	63,2		9,28	62,9
	14,49	92,2		8,12	75,9
	10,9	82,7		8,39	86,0
	4,77	53,7		5,71	63,0
	11,31	73,4		7,85	68,1
	4,01	70,3		6,88	69,4
	6,33	69,2		9,2	64,9
	4,89	68,7	M	7,17	71,39
	6,04	84,3	s ±	2,4	± 8,73
	7,56	81,9			
	4,03	84,0			
	7,69	66,0			
	6,42	61,4			
M	6,42	73,89			
s	± 2,97	± 10,0			

Tabelle 2

Angaben zu den Neugeborenen, deren Nabelschnurblut getestet wurde

Nr.	Geschlecht	Geburtsgewicht in g	Apgar nach 1 min	Geburtsverlauf	Bemerkungen	Kininogen in mg/l	Plasmaprotein in g/l
1	m	2950	8	vorzeitiger Blasensprung		2,54	57,4
2	m	3600	10	spontan		2,19	56,8
3	m	3520	7 10 n. 5 min	Herztöne schlecht Vakuumextraktion		3,07	62,3
4	m	4100	9 10 n. 2 min	spontan		2,89	56,3
5	w	1950	8 10 n. 5 min	spontan	präm. VIII Klinikeinweisg.	2,08	42,2
6	w	3400	10	spontan		3,61	67,3
7	w	3000	10	Herztöne schlecht Vakuumextraktion		4,24	56,2
8	m	3800	10	spontan		3,84	68,7
9	m	2650		spontan		5,91	64,1
10	m	3420	10	vorzeitiger Blasensprung	Übertragung	4,65	57,4
11	m	3900	10	spontan		2,46	62,1
12	w	3140		spontan		4,87	74,6
13	w	3410		Herztöne schlecht Vakuumextraktion		5,79	84,0
14	m	3740	10	spontan		4,5	58,3
15	m	3720	10	vorzeitiger Blasensprung		3,88	59,1
16	w	3450	10	spontan		2,92	58,2

Nr.	Geschlecht	Geburtsgewicht in g	Apgar nach 1 min	Geburtsverlauf	Bemerkungen	Kininogen in mg/l	Plasmaprotein in g/l
17	m	3000	8 10 n. 2 min	spontan	Verdacht auf Übertragung	3,02	50,7
18	w	2750	10	spontan		3,52	61,7
19	m	3430	8 10 n. 2 min	vorzeitiger Blasensprung		5,49	59,3
20	m	3520	10	spontan		4,11	60,4
21	w	3200		spontan		3,19	61,5
22	w			spontan		4,05	52,7
23	w	2400	10	spontan	präm. IX-X	3,22	40,7
24	w	3650	8	spontan		4,2	63,2
25	m	3500	10	spontan		3,11	64,6
26	m	2600	10	spontan		3,25	49,7
27	w	3300	9 10 n. 2 min	spontan		2,67	56,5
28	w	1900	5 10 n.15 min	spontan	präm. IX	1,84	47,1
29	m	3230	7 10 n. 5 min	spontan		5,58	56,6
30	w	2800	9 10 n. 2 min	spontan	Übertragung	5,34	50,7
31	m	3100	9 10 n. 2 min	spontan	Hydramnion latenter Diabetes	5,82	55,8
32	m	3900	9 10 n. 2 min	spontan		4,59	63,8

Tabelle 3

Klinische Daten der drei Neugeborenen

Std.p.p.	Kininogen mg/l	Puls /min	Atmung /min	P_{O_2} mmHg	P_{CO_2} mmHg	pH	Protein g/l	Cortisol µg%
Kind I								
14	1,88	120	40				46,9	
59 1/2	3,62	132	48				69,8	
134	4,21	132	48				58,0	
Kind II								
4	1,53	108	36+)	88,4	52,2	7,26	50,0	
24	1,27	124	44+)	67,7	53,6	7,32	53,6	39,8
96	2,56	136	48	48,8	38,5	7,39	50,1	7,6
Kind III								
6	2,33	132	56	55,4	24,3	7,54	59,4	
26	3,11	128	52		23,0	7,47	74,4	
97 1/2	2,8	125	56	71,7	28,5	7,4	56,3	

+) intubiert und beatmet

Tabelle 4

Neugeborene: Angaben zur Geburt

	Geburt	Geburtsgewicht	Apgar	Bemerkungen
Kind I				
♀	spontan Dauer: 11^{h} Placenta infarziert	2880 g	5 Asphyxie	60 min beatmet
Kind II				
♂	Sectio wegen Mißver- hältnisses. Übertragung.	4200 g	3 8 nach 20 min Asphyxie	Intubation, Bikarbonat- Zufuhr
Kind III				
♀	spontan	2430 g	10	Lippen- spalte

Lebenslauf

Ich bin am 3.7.1946 als zweite Tochter des Dipl.-Ing. Meinrad Keller und seiner Ehefrau Franziska, geb. Schneider, in Schrobenhausen geboren. Nach mehrmaligem, durch Umzug bedingtem Schulwechsel besuchte ich das humanistische Gymnasium in München-Pasing. Dort legte ich 1965 das Abitur ab. Im Herbst desselben Jahres begann ich in München mit dem Medizinstudium. Das Physikum machte ich im Frühjahr 1968. Im Juni 1971 schloß ich in München mein Studium mit dem Staatsexamen ab. Seit 25.9.1970 bin ich mit dem Medizinstudenten Hans-Bernd Grübl verheiratet.